

Zum Problem der Orientierung bei der elektrophilen aromatischen Substitution

Verkürzte Fassung der

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde

vorgelegt der

Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Basel

von

OTTO ANDREAS STAMM

aus Schleithem (Kt. Schaffhausen)

Basel

Buchdruckerei Birkhäuser AG.

1957



Zum Problem der Orientierung bei der elektrophilen aromatischen Substitution

Verkürzte Fassung der INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

OTTO ANDREAS STAMM

aus Schleithem (Kt. Schaffhausen)



Basel
Buchdruckerei Birkhäuser AG.
1957

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der Herren Prof. Dr. R. Wizinger, PD. Dr. H. Zollinger.

Basel, den 30. April 1957.

Prof. Dr. W. Becker,
Dekan.

Herrn *Otto A. Stamm* wurde von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 30. April 1957 erlaubt, diese verkürzte Fassung seiner am 30. April 1957 genehmigten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

*„Zum Problem der Orientierung bei der
elektrophilen aromatischen Substitution“*

kann eingesehen oder entliehen werden:

1. im Institut für Farbenchemie der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.

Zum Problem der Orientierung bei der elektrophilen aromatischen Substitution: Die allgemeine Basenkatalyse als weiterer Orientierungsfaktor. Vielzentren-(concerted)-Mechanismus bei o-Phenol-Kupplungen.

1. Problemstellung.

Wie *Holleman*³⁾ erkannt hatte, ist das Problem der Orientierung bei der elektrophilen aromatischen Substitution eine Frage der relativen Geschwindigkeiten der Reaktionen an den verschiedenen Stellen des aromatischen Rings. *Ingold* und seine Schule⁴⁾ haben diese Erkenntnis experimentell bearbeitet. Dabei wurden vor allem die polaren Einflüsse des bereits vorhandenen Ringsubstituenten berücksichtigt. Sowohl *Holleman* wie *Ingold* erwähnen die Bedeutung von sterischen Effekten. Doch erst *Nelson & Brown*⁵⁾ beachten zusätzlich die Wichtigkeit der polaren Wirkung des substituierenden elektrophilen Reagens. Sie teilen die dirigierenden Einflüsse in vier Kategorien ein:

- a) polare Effekte des Ringsubstituenten;
- b) sterische Effekte des Ringsubstituenten;
- c) polare Effekte des substituierenden Reagens;
- d) sterische Effekte des substituierenden Reagens.

Als wesentlichster Gewinn ihrer Arbeiten scheint uns die klare Einsicht, dass sowohl bezüglich des polaren Effekts des bereits vorhandenen Substituenten wie des substituierenden Reagens es nicht zwei getrennte Klassen - o/p-dirigierende und m-dirigierende — gibt, sondern dass zwischen diesen beiden Extremen ein kontinuierlicher Übergang besteht.

Es ist also prinzipiell falsch, nur das o/p-Verhältnis auf der einen Seite und die m-Substitution auf der andern Seite zu betrachten, solange die Möglichkeit besteht, dass alle drei Stellungen am Benzolring substituiert werden können. Zudem ist das o/p-Verhältnis, infolge seiner immer vorhandenen und von Fall zu Fall wechselnden Belastung mit dem sterischen Effekt des Ringsubstituenten im allgemeinen nicht eindeutig und unter diesen Umständen für den Vergleich des Einflusses der verschiedenen Orientierungseffekte ungeeignet.

³⁾ *A. F. Holleman*, Die direkte Einführung von Substituenten in den Benzolkern, Leipzig 1910; Chem. Reviews **1**, 187 (1924).

⁴⁾ *C. K. Ingold*, Structure and Mechanism in Organic Chemistry, London 1953, Kap. VI.

⁵⁾ *K. L. Nelson & H. C. Brown* in *B. T. Brooks, C. E. Boord, St. S. Kurtz & L. Schmerling*, The Chemistry of Petroleum Hydrocarbons, New York 1955, Bd. III; *K. L. Nelson*, J. org. Chemistry **21**, 145 (1956).

Die Klassierung von *Nelson & Brown* basiert auf *Brown's* Diskussion der Stabilität von σ -Komplexen aromatischer Kohlenwasserstoffe⁶⁾. Wie von mehreren Seiten gezeigt werden konnte⁷⁾, entsprechen diese σ -Komplexe den Zwischenprodukten bei den aromatischen elektrophilen Substitutionen. Die Substitutionsgeschwindigkeit (und damit das Isomerenverhältnis bzw. die Orientierung) sind nach *Brown* durch die relative Stabilität der möglichen isomeren σ -Komplexe bedingt.

Wie wir in andern Zusammenhang diskutierten⁸⁾, wird jedoch die Substitutionsgeschwindigkeit in manchen Fällen nicht allein durch die Bildung des σ -Komplexes bestimmt. Die zweite Stufe (Proton-Ablösung) kann unter Umständen ebenfalls zum geschwindigkeitsbestimmenden Teil der Reaktion gehören. Aus diesem Grunde vermuteten wir, dass durch Faktoren, welche diese zweite Stufe kinetisch beeinflussen, das bei der aromatischen Substitution erhaltene Isomerenverhältnis, d. h. die Orientierung, ebenfalls verändert werden kann.

Wir haben uns deshalb die Aufgabe gestellt, diese Überlegungen experimentell zu prüfen und damit weitere Faktoren zu suchen, die neben den von *Nelson & Brown* zusammengestellten einen Einfluss auf die Orientierung haben können.

Zu diesem Zweck halten wir alle vier genannten Effekte konstant und eliminieren ausserdem die Möglichkeit einer m-Substitution. Dadurch wird das o/p-Verhältnis zu einer signifikanten Grösse, die uns etwas über den Einfluss weiterer Faktoren auf die Orientierung auszusagen vermag. Was wir variieren, sind „äussere“ Bedingungen: Zunächst die Acidität oder allgemeiner die Säure- und Basenkonzentration des Reaktionsmediums, weil die zweite Stufe der Substitution als Protolyse basenkatalysiert ist⁹⁾; weiterhin aus später zu diskutierenden mechanistischen Gründen die Reaktionstemperatur.

Als Modellreaktion für diese Untersuchungen wählten wir die Kupplung substituierter Diazobenzole, insbesondere des 2-Nitrobenzoldiazonium-Ions mit 1-Naphtol-3-sulfosäure, bei der ein Gemisch von 2- und 4-Arylazo-1-naphtol-3-sulfosäure entsteht.

Es ergibt sich, dass tatsächlich durch die genannten „Mediumsfaktoren“ die Orientierung in weiten Grenzen variiert werden kann; eine so scharf umrissene Einteilung der dirigierenden Einflüsse wie die von *Nelson & Brown* aufgestellte erfasst also nicht alle Möglichkeiten. Unsere Versuche zeigen, dass die Orientierung bei der elektrophilen aromatischen Substitution nicht nur eine Funktion der Energieniveaux des Übergangszustandes (transition state) der ersten Stufe und des Zwischenproduktes ist, sondern dass das Energieniveau des zweiten Übergangszustandes ebenfalls eine Rolle spielen kann.

⁶⁾ *H. C. Brown & J. D. Brady*, J. Amer. chem. Soc. **74**, 3570 (1952).

⁷⁾ Zusammenfassung: *Hch. Zollinger*, Experientia **12**, 165 (1956).

⁸⁾ *Hch. Zollinger*, Helv. **38**, 1579, 1617, 1623 (1955) sowie ⁷⁾.

⁹⁾ Die Variation der Acidität ist in unserm Falle nicht gleichbedeutend mit einer Änderung der polaren Effekte des Substituenten bzw. des Reagens (vgl. *K. L. Nelson & H. C. Brown*⁵⁾), da sich ein solcher Effekt sowohl auf die Substitution in der o- wie in der p-Stellung in gleichem proportionalem Verhältnis auswirken und daher herausheben würde.

Das Vorhandensein mediumsbedingter Orientierungseffekte lässt sich deshalb leicht auf formal-kinetische Ursachen zurückführen. Im 3. Kapitel dieser Arbeit soll aber ausserdem auf deren reaktionsmechanistische Grundlagen eingegangen werden. Unsere experimentellen Resultate veranlassen uns, bei einer elektrophilen aromatischen Substitution für die Protonablösung in o- bzw. p-Stellung zu einer phenolischen OH-Gruppe partiell verschiedene Mechanismen zu postulieren.

Wir möchten darauf hinweisen, dass die Untersuchung des o/p-Verhältnisses bei der Azokupplung von 1-Naphtol-3-sulfosäure nicht nur für das rein wissenschaftliche, theoretisch-organische Problem der Orientierungsfaktoren Interesse hat, sondern dass daraus auch praktisch auswertbare Schlüsse für die Technologie der Azofarbstoffherstellung gewonnen werden können. Die Herstellung einer grossen Zahl von Handelstypen beruht auf Kupplungsreaktionen mit Komponenten, die sich von der 1-Naphtol-3-sulfosäure ableiten (z. B. H-Säure, I-Säure und deren Abkömmlinge). Die dabei gebildeten Farbstoffe sind nur dann färberisch brauchbar, wenn die Kupplung in o-Stellung zur OH-Gruppe erfolgt. In Anwendung der im folgenden besprochenen Resultate muss man zwecks weitgehender o-Kupplung bei möglichst tiefem pH, in Gegenwart von wenig Basen und bei hoher Temperatur arbeiten.

2. Experimentelle Befunde über das o/p-Verhältnis bei 1-Naphtol-3-sulfosäurekupplungen.

Das o/p-Verhältnis bei der Azokupplung von 1-Naphtol-3-sulfosäure ist bereits von *Gattermann* und Mitarbeitern¹⁰⁾ untersucht worden. Sie interessierten sich vor allem für seine Abhängigkeit von der Art der Diazokomponente und für den Vergleich der 1,3- mit der entsprechenden 1,5-Säure sowie den isosteren 1,3- und 1,5-Naphtylaminsulfosäuren. Am Rande dieser Versuche wurde die Beobachtung gemacht, dass die Gegenwart von viel Säure die p-Kupplung zu verhindern schien. Dies ist ein Hinweis dafür, dass die Acidität des Mediums einen Einfluss auf das o/p-Verhältnis haben muss. *Zollinger*¹¹⁾ hat diese Frage aufgegriffen und *Gattermann's* Befunde bestätigen können; er stellte weiter fest, dass auch die Temperatur einen Einfluss auf die Orientierung der eintretenden Substituenten hat und zwar derart, dass bei steigender Temperatur die o-Kupplung bevorzugt wird. Leider fehlten damals noch die Mittel, um diese Probleme auch vom quantitativen Standpunkt aus exakt zu untersuchen, und

¹⁰⁾ *L. Gattermann & H. Schulze*, Ber. deutsch. chem. Ges. **30**, 50 (1897); *L. Gattermann & H. Liebermann*, Liebigs Ann. Chem. **393**, 198 (1912).

¹¹⁾ *Hch. Zollinger*, Kinetik und Mechanismus der Kupplungsreaktion, Habil. Schrift, Universität Basel, 1951.

daher waren sichere Aussagen über die Ursachen dieser Phänomene nicht möglich.

In der Literatur finden sich noch vereinzelt weitere knappe Angaben über einen Einfluss der Acidität auf die Orientierung von Azokupplungen. Sie werden jedoch nicht oder in kaum zutreffender Weise¹²⁾ diskutiert. Hingegen ist *Pütter*¹³⁾ zu einer Interpretation gelangt, auf die bei der mechanistischen Deutung unserer Versuche eingegangen wird (vgl. unten).

Für die Trennung der beiden Isomeren verwendeten wir die kürzlich beschriebenen papierchromatographischen, papierelektrophoretischen und Gegenstromverteilungsmethoden¹⁴⁾. Rein qualitativ konnten wir dabei, unter den von uns gewählten Kupplungsbedingungen, die Befunde *Gattermann's*, dass p-Chloranilin nur in o-Stellung, m- und p-Nitranilin in o- und p-Stellung kuppeln, bestätigen. Dagegen fanden wir auch bei o-Nitranilin und 2,4-Dinitranilin o-Kupplung, während *Gattermann & Liebermann* nur p-Farbstoff nachweisen konnten.

Für die quantitativen Bestimmungen wählten wir aus experimentellen Erwägungen¹⁵⁾ die papierchromatische Trennung der isomeren Reaktionsprodukte der Kombination o-Nitranilin $\rightarrow$ 1-Naphtol-3-sulfosäure. Für unsere Arbeitsmethodik entscheidend war primär die bestmögliche Konstanzhaltung aller Faktoren, ausser demjenigen, der variiert werden sollte. Sämtliche Versuche wurden in wässrigem Medium unter genau den gleichen experimentellen Bedingungen, sowohl bei der Diazotierung, wie bei der Kupplung, Aufarbeitung und analytischen Bestimmung der Isomeren, durchgeführt, so dass die erhaltenen Resultate tatsächlich Funktionen der und nur der betreffenden Variablen (Puffer, Temperatur) sind. Bei Variation der Temperatur hielten wir das pH, bei Variation der Acidität oder der Puffer die Temperatur konstant. Der beim Diazotieren des o-Nitranilins nötige Säureüberschuss wurde gleichzeitig mit der Kupplung sofort neutralisiert. Um *Brönsted's*che Salzeffekte auszuschalten, arbeiteten wir bei konstanter, hoher Ionenstärke ($I = 0,5$). Das hatte andererseits den Nachteil, dass man in der Wahl der Pufferlösungen, mit denen das pH konstant gehalten wurde, infolge der geringen Wasserlöslichkeit vieler Puffersubstanzen ziemlich eingeschränkt wurde.

¹²⁾ *H. E. Fierz-David & H. Brütsch*, *Helv.* **4**, 380 (1921); *H. E. Fierz-David*, *Angew. Chem.* **49**, 24 (1936); *R. Mohr*, *Diss. ETH., Zürich* 1934; *A. E. Porai-Koshits, B. A. Porai-Koshits & V. V. Perekalin*, *J. Gen. Chem. USSR.* **15**, 446 (1945), *Chem. Abstr.* **40**, 4885; *T. S. Gore & K. Venkataraman*, *Proc. Indian Acad. Sci.* **34 A**, 368 (1951); *F. Mužik & Z. J. Allan*, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **18**, 388 (1953), **20**, 623 (1955). Diskussion dieser Arbeiten vgl. *O. A. Stamm*, *Diss. Universität Basel*, 1957, S. 9, 23—24.

¹³⁾ *R. Pütter*, *Angew. Chem.* **63**, 188 (1951).

¹⁴⁾ *O. A. Stamm & Hch. Zollinger*, *Helv.* **40**, 1105 (1957).

¹⁵⁾ Vgl. ¹⁴⁾, S. 1113.

Bei konstantem pH stellen wir deutlich eine Zunahme des o/p-Verhältnisses mit steigender Temperatur fest (Tab. 1).

Tabelle 1.

Einfluss der Temperatur auf das o/p-Verhältnis.

Puffer: in 1000 ml 0,5 M AcOH/0,5 M AcONa; bei Versuch 20 (ohne Korrektur $\text{pH} = 4,68$ bei 30°) wurde das pH durch Säurezusatz angeglichen.

Versuchs-Nr.	Temp.	pH	o/p
19	10°	4,59	3,20
4	20°	4,64	4,35
20	30°	4,60	7,55

Wenn man dagegen bei konstanter Temperatur (20°) die Acidität des Mediums oder die Konzentration des verwendeten Puffers¹⁶⁾ ändert, ergibt sich ein scheinbar unübersehbarer Einfluss der Acidität (vgl. Fig. 1). Es scheint eine gewisse Tendenz zur Bevorzugung der o-Stellung mit zunehmend saurem Medium vorhanden zu sein. Keinesfalls jedoch handelt es sich um eine spezifische Protonen- oder Hydroxyl-Ionenkatalyse.

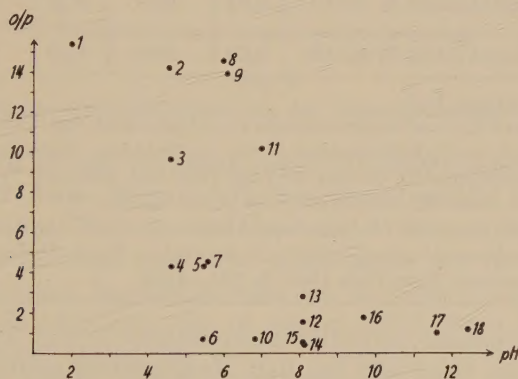


Fig. 1.

Einfluss der Acidität auf das o/p-Verhältnis.

(Die Zahlen bezeichnen die Versuchsnummern der Tabelle 7).

Das Bild wird klarer, wenn wir nicht die Abhängigkeit vom pH, d. h. von der Wasserstoff- bzw. OH-Ionenkonzentration, sondern diejenige von der Konzentration der verwendeten Puffer betrachten. In Tab. 2 sind die mit Acetatpuffern erhaltenen Daten zusammengestellt. Bei den Versuchen Nr. 2–4 hielten wir das Verhältnis Acetat/Essigsäure und, mittels entsprechender KCl-Zusätze, die Ionenstärke und damit das pH konstant. Dagegen variierten wir die Absolutkonzentration an Puffer. Die ermittelten o/p-Verhältnisse zeigen, dass die relative Menge des o-Farbstoffs mit zunehmender Puffer-

¹⁶⁾ Zur Pufferzusammensetzung vgl. exper. Teil.

konzentration abnimmt. Bei Versuch Nr. 7 ist die Menge der Säure gleich wie in Versuch 2 und die Konzentration der Base wie in Versuch 4. Dabei wird zwar das pH in bekannter Weise verändert; man sieht jedoch, dass die o/p-Verhältnisse der Versuche 4 und 7 einander entsprechen. Daraus lässt sich eindeutig schliessen, dass das o/p-Verhältnis keine pH-Funktion ist, sondern durch Art und Konzentration der verwendeten Base bestimmt wird. Dieser Befund zeigt sich klar und eindeutig im Gang der Reaktionsgeschwindigkeiten k dieser Kupplungen (Tab. 2). Die Zunahme von k mit der Erhöhung der Pufferkonzentration und seine Abhängigkeit von der Basenkonzentration lässt erkennen, dass es sich um eine typische allgemeine Basenkatalyse handelt¹⁷⁾.

Tabelle 2.

Abhängigkeit des o/p-Verhältnisses von der Pufferkonzentration bei $20^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$

Vers.- Nr. a)	Puffersystem ^{b)} in 1000 ml	pH	$k \cdot 10^{-5}$ c)	o/p	$k_p \cdot 10^{-5}$ d)	$k_o \cdot 10^{-5}$ d)
2	0,05 M NaOAc/0,05 M AcOH	4,59	3,09	14,2	0,21	2,9
3	0,166M NaOAc/0,166M AcOH	4,61	4,00	9,65	0,37	3,6
4	0,50 M NaOAc/0,50 M AcOH	4,64	5,39	4,35	1,04	4,4
7	0,50 M NaOAc/0,05 M AcOH	5,60	5,04	4,56	0,88	4,2

a) Vgl. Tab. 7 (exper. Teil).
 b) Wenn nötig mit KCl auf die Ionenstärke $I=0,5$ gebracht; vgl. Tab. 6 (exper. Teil).
 c) Reaktionsgeschwindigkeitskonstante der eigentlichen Substitution, unbeeinflusst von vorgelagerten Gleichgewichten (vgl. *Hch. Zollinger*¹¹⁾; *Hch. Zollinger & C. Wittwer*, *Helv.* **35**, 1209 (1952)), in [Liter. Mol sec⁻¹].
 d) Berechnet auf Grund der für Simultanreaktionen mit gleicher Reaktionsordnung geltenden Beziehung $[\text{ortho}]/[\text{para}] = k_o/k_p$ (vgl. z. B.: *L. P. Hammett*, *Physical Organic Chemistry*, New York 1940, S. 124—125).

Die Reaktionsgeschwindigkeitskonstante k (vgl. Tab. 2) lässt erkennen, dass die Reaktion bei den Mediumsbedingungen, bei denen das o/p-Verhältnis klein ist, rascher abläuft. Daraus muss geschlossen werden, dass die p-Substitution stärker durch Basen beschleunigt wird als die o-Substitution. Da die prozentuale Verteilung der Substitution auf die einzelnen Stellen am aromatischen Kern eine Funktion der relativen Geschwindigkeiten dieser Reaktionen ist, gibt die Unterteilung der Gesamtgeschwindigkeitskonstante k in die relativen Anteile k_o (Reaktionsgeschwindigkeitskonstante für die o-Kupplung) und k_p (Reaktionsgeschwindigkeitskonstante für die p-Kupplung) ein Bild über das Ausmass dieser Basenkatalyse. Tatsächlich wird die p-Kupplung bedeutend stärker durch Basen beschleunigt als die o-Kupplung (Zunahme von k_p und k_o um einen Faktor 5 bzw. 1,5 bei zehnfacher Erhöhung der Basenkonzentration, vgl. Tab. 2).

¹⁷⁾ Damit ist die von *Zollinger*¹¹⁾ geäusserte Vermutung bestätigt.

In der Fig. 2 ist das o/p-Verhältnis der 4 Kupplungen in Acetatpuffern als Funktion der entsprechenden Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten dargestellt. Daraus eine umgekehrte Proportionalität zwischen k und o/p herauszulesen, wäre jedoch ein Trugschluss. Eine genau lineare Beziehung zwischen o/p-Verhältnis und Gesamtreaktionsgeschwindigkeit (ausgedrückt durch k ; vgl. Fig. 2 und Gleichung (1)) könnte man nur dann erwarten, wenn k_0 vollständig unabhängig von der Basenkonzentration wäre. Denn eine umgekehrte Proportionalität zwischen den beiden Variablen bedingt, dass sowohl k wie der Quotient p/o (vgl. Gleichung (1)) sich stets gleichsinnig und je um denselben Faktor, d. h. linear verändern müssten; das ist aber nur möglich, wenn der Nenner (o bzw. das dazu proportionale k_0) konstant bleibt.

$$k = c/(o/p) = c \cdot p/o. \quad (1)$$

c = Proportionalitätsfaktor,

p = % p-Kupplung,

o = % o-Kupplung.

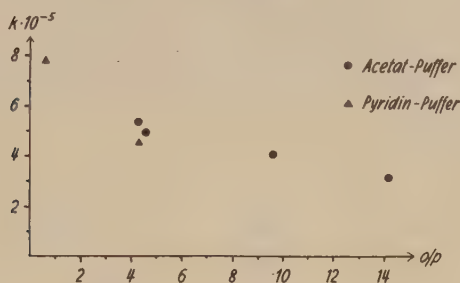


Fig. 2.

Abhängigkeit des o/p-Verhältnisses von der Gesamtreaktionsgeschwindigkeit.

Interessant ist ein Vergleich des o/p-Verhältnisses bei der Kupplung in Oxalat- bzw. Maleinat-Puffer, das ebenfalls kinetisch ausgewertet wurde (vgl. Tab. 3). Im Maleinat-Puffer ist die Geschwindigkeit der p-Substitution ungefähr gleich gross wie im Oxalat-Puffer, mit andern Worten begünstigt also ein Maleinat-Puffer die Bildung von o-Farbstoff, ohne dass ein zu saurer pH-Bereich benützt werden muss. Umgekehrt lassen die beiden Versuche Nr. 5 und 6 (Tab. 3) erneut⁸⁾¹³⁾ die starke katalytische Wirkung von Pyridin im Sinne einer Begünstigung der p-Kupplungen erkennen. Weitere Beispiele für die Verschiebung des o/p-Verhältnisses gegenüber Vergleichsversuchen im gleichen Aciditätsbereich findet man in Tab. 7 des experimentellen Teils (z. B. Nr. 9, 11 und 13).

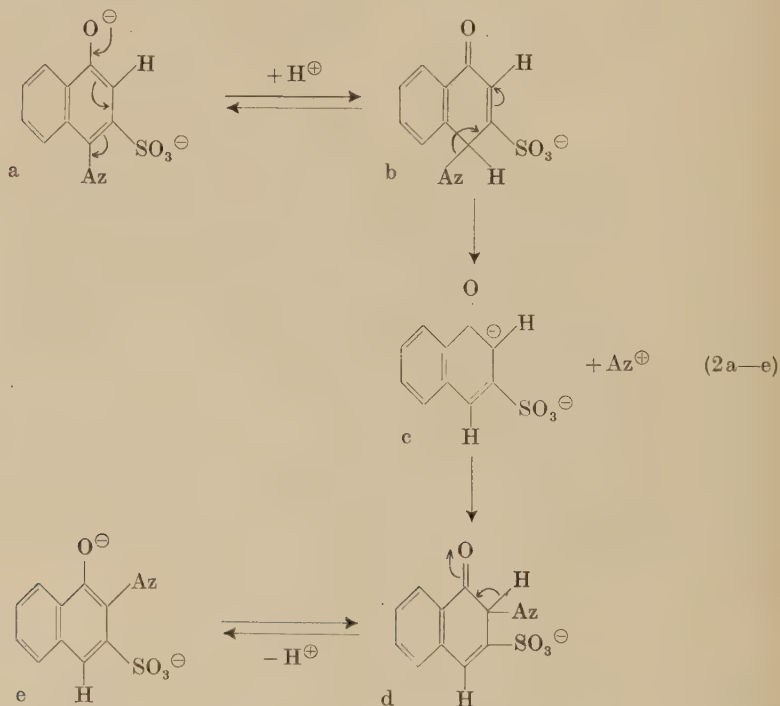
Tabelle 3.

Abhängigkeit des o/p-Verhältnisses vom Puffer bei $20^\circ \pm 0.1^\circ$.

Vers.-Nr.	Puffersystem (in 1000 ml)	pH	$k \cdot 10^{-5}$	o/p	$k_p \cdot 10^{-5}$	$k_o \cdot 10^{-5}$
1	0,12 M NaOH/0,14 M Oxalsäure	2,00	3,57	15,4	0,22	3,3
8	0,15 M sek. Na-Maleinat/0,05 M HCl	6,00	3,18	14,6	0,21	3,0
5	0,02 M Pyridin/0,01 M HCl	5,49	4,48	4,32	0,88	3,6
6	0,20 M Pyridin/0,10 M HCl	5,46	7,79	0,68	4,6	3,2

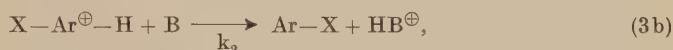
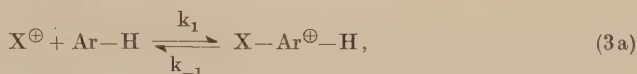
3. Mechanistische Deutung.

Prinzipiell wäre es möglich, dass das o/p-Verhältnis durch eine Isomerisierung, z. B. nach der Reaktionsfolge (2 a—e), beeinflusst würde. Solche Vorgänge, die eine Umkehrung der Substitutionsreaktion darstellen, sind bei der Sulfurierung des Naphthalins und bei der *Friedel-Crafts*-Alkylierung nachgewiesen worden. Wir untersuchten deshalb zunächst den Einfluss von Säure bzw. erhöhter Temperatur auf die Veränderung des o/p-Verhältnisses eines bereits gebildeten Isomerengemisches. Die Resultate (vgl. exper. Teil) zeigen, dass bei Zimmertemperatur in saurer Lösung innert 17 Tagen und in neutraler Lösung (pH 7,64) bei 60° schon innert 2–7 Tagen eine geringe Verschiebung zugunsten des o-Farbstoffes eintritt, womit zumindestens für die p-Kupplung das Vorhandensein der Reversibilität nachgewiesen ist¹⁸⁾. Der Effekt ist aber, unter Berücksichtigung der eher drastischen Massnahmen, mit denen er erzwungen wurde, für unsern Fall belanglos.



¹⁸⁾ Anhaltspunkte dafür, dass die Kupplungsreaktion reversibel ist, finden sich verschiedentlich in der Literatur; vgl. z. B.: *E. Noetting & E. Grandmougin*, Ber. deutsch. chem. Ges. **24**, 1601 (1891); *O. Schmidt*, *ibid.* **38**, 3201 (1905); *F. M. Rowe & C. Lewin*, J. Soc. Dyers and Colourists **40**, 218 (1924); *S. F. Filippytschew & M. A. Tschekalin*, Anilino kras. Prom. **5**, 76 (1935), Chem. Zbl. **1935**, II, 2129.

Dass bezüglich der Ablösung des Protons in der zweiten Stufe der aromatischen Substitution (vgl. Gleichungen (3a–b)) ein Unterschied bestehen kann, je nachdem der dirigierende Substituent in o- oder in p-Stellung zum reagierenden Ring-C-Atom steht, ist am Beispiel der Azokupplung auch in andern Fällen gezeigt worden. So fanden wir bei der Kupplung von diazotiertem p-Nitranilin mit 2-Naphtol-6,8-disulfosäure (I) eine relativ kleine Basenkatalyse der zweiten Stufe, während analoge Versuche mit 1-Naphtol-2,5-disulfosäure (II) eine bedeutend stärkere Katalyse durch Basen zeigten¹⁹⁾.



Die frühern Untersuchungen⁸⁾ haben gezeigt, dass die Basenkatalyse der zweiten Stufe (Gleichung (3b)) dann gross ist, wenn in der kinetischen Gleichung (4) für die Reaktionsfolge (3a–3b) der Quotient k_2/k_{-1} klein ist.

$$\frac{d[\text{Ar}-\text{X}]}{dt} = \frac{k_1 k_2 [\text{B}]}{1 + \frac{k_2}{k_{-1}} [\text{B}]} [\text{Ar}-\text{H}] [\text{X}^{\oplus}]. \quad (4)$$

Es liess sich auch nachweisen, dass diese Bedingung sowohl durch Variation der Grösse k_2 wie auch durch Variation von k_{-1} zu erfüllen ist und dass je nach dem resultierenden Verhältnis alle Übergänge zwischen den beiden Extremfällen „Basenkatalyse gleich Null“ und „direkte Proportionalität zwischen Reaktionsgeschwindigkeit und Basenkonzentration“ denkbar sind⁷⁾.

Diese Befunde lassen sich nun auch auf unsern Fall übertragen. Sowohl mathematisch wie am Kalottenmodell kann die auf den ersten Blick überraschende Tatsache gezeigt werden, dass im α -Naphthol die 2-Stellung sterisch weniger gehindert ist als die 4-Stellung. Diese Erscheinung beruht auf dem räumlichen Einfluss des Wasserstoffatoms in Peristellung. Es bestehen für dieses Phänomen Beobachtungen rein chemischer Natur, die eindeutig auf eine sterische

¹⁹⁾ Unveröffentlichte Versuche mit H. Jäger.

Hinderung der 1-Naphtalinstellung durch ein 8-ständiges H-Atom hinweisen²⁰).

Sterische Hinderung der Reaktionsstelle wirkt sich in einer Vergrößerung der Konstanten k_{-1} aus⁷). Das heisst für unsern Fall²¹), dass

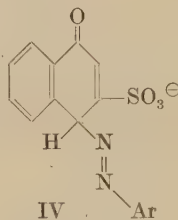
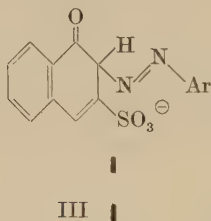
$$k_{-1}(\text{ortho}) < k_{-1}(\text{para}). \quad (5)$$

Für den Quotienten k_2/k_{-1} gilt folglich:

$$\frac{k_2}{k_{-1}}(\text{ortho}) > \frac{k_2}{k_{-1}}(\text{para}). \quad (6)$$

Die Reaktion in p-Stellung ist stärker basenkatalysiert als diejenige in der o-Stellung, ein Befund, der durch unsere experimentellen Resultate eindeutig bestätigt wird.

Wenn man das Zwischenprodukt der 1-Naphtol-3-sulfosäure-Kupplung für die o- und die p-Substitution (III bzw. IV) betrachtet, so sehen wir, dass ein weiterer Faktor, der induktive Effekt (—I-Effekt) der $>C=O$ -Gruppe²²) zu beachten ist²³). Bekanntlich nimmt die Wirkung der induktiven Effekte (was auf Grund ihres elektrostatischen Ursprungs ja verständlich ist) mit der Entfernung von ihrem Lokalisierungszentrum stark ab.



Es ist also klar, dass der —I-Effekt, der die Ablösung des Protons erleichtert und so die Geschwindigkeit dieser Stufe erhöht, viel stärker auf die nahe o-Stellung als auf die bedeutend entferntere p-Stellung einwirkt. Das Resultat in unserem Falle heisst also

$$k_2(\text{ortho}) > k_2(\text{para}) \quad (7)$$

²⁰) Wasserstoffbrücken in Nitro-acetyl-amino-naphtalinen: *H. O. Chaplin & L. Hunter*, J. chem. Soc. **1938**, 375. Acylierung von Naphtalin mit verschiedenartigen Säurechlorid-Komplexen: *G. Baddeley*, J. chem. Soc. **1949**, S 99; *Y. Okamoto & H. C. Brown*, J. Amer. chem. Soc. **79**, 1903 (1957).

²¹) Der sterische Einfluss der Sulfogruppe ist auf o- und p-Stellung genau gleich und hebt sich daher heraus.

²²) Vgl. *C. K. Ingold*, Structure and Mechanism in Organic Chemistry, London 1953, Kap. II, S. 61.

²³) Die exakte Natur des induktiven Effektes (vgl. z. B. *J. D. Roberts, W. T. Moreland & R. A. Carboni*, J. Amer. chem. Soc. **75**, 2167 (1953); **77**, 5554 (1955); *M. S. Newman & S. H. Merrill*, *ibid.* **77**, 5552 (1955); *C. A. Grob, E. Renk & A. Kaiser*, Chemistry and Ind. **1955**, 1222; *K. L. Nelson*, J. org. Chemistry **21**, 145 (1956)) spielt für unsere Ableitung keine Rolle.

und für den Quotienten gilt deshalb auch hier die obige Ungleichheit (6). Wiederum deckt sich das Resultat der theoretischen Ableitung mit den experimentellen Befunden.

Beide Faktoren – sterischer und induktiver Effekt – wirken deshalb simultan und gleichsinnig.

In Bezug auf die Wirkung des induktiven Effektes auf die Geschwindigkeit der Ablösung des Protons als Funktion der Entfernung vom induktiven Zentrum möchten wir in diesem Zusammenhang auf eine Analogie bei der Prototropie in sogenannten Pentad-Keto-Enolsystemen²⁴⁾ (α , β - bzw. β , γ -ungesättigte, negativ substituierte aliphatische Verbindungen) hinweisen.

Als Stütze für das Vorhandensein dieses induktiven Effektes haben wir die Verhältnisse bei der Kupplung von 1-Naphtylamin-3-sulfosäure mit diazotiertem p-Chloranilin kinetisch untersucht und mit den entsprechenden Resultaten bei der 1-Naphtol-3-sulfosäure verglichen²⁵⁾. Die Kupplungen erfolgten bei 10° in Gegenwart von steigenden Mengen eines Phosphatpuffergemisches konstanter Ionenstärke ($I = 0,25$). Die Geschwindigkeitskonstanten (k) finden sich in Tabelle 4. Ein klareres Bild über das Ausmass der Basenkatalyse geben uns die dort aufgeführten relativen Werte der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten (k_{rel}). Wir sehen, dass bei der 1-Naphtylamin-3-sulfosäure die o-Kupplung noch etwas weniger basenkatalysiert ist als beim isosteren Naphtol.

Tabelle 4.

Einfluss der Pufferkonzentration auf die Reaktionsgeschwindigkeit der o-Kupplung von 4-Diazo-chlorbenzol mit 1-Naphtol-3-sulfosäure bzw. 1-Naphtylamin-3-sulfosäure.

Vers.-Nr.	Puffermenge in 1000 ml			1-Naphtol-3-sulfosäure		1-Naphtylamin-3-sulfosäure	
	NaH ₂ PO ₄	Na ₂ HPO ₄	pH	k ^{a)}	k _{rel} ^{b)}	k ^{a)}	k _{rel} ^{b)}
25 bzw. 28	0,005 M	0,0015 M	6,06	1290	1,00	0,268	1,00
26 bzw. 29	0,020 M	0,0060 M	6,07	1510	1,16	0,299	1,12
27 bzw. 30	0,050 M	0,0150 M	6,08	1780	1,38	0,306	1,14

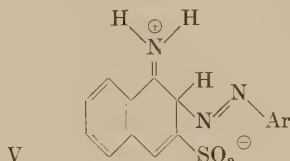
a) Vgl. Anm. c), Tab. 2.
b) Relative Geschwindigkeitskonstante, wenn als Basis die Konstante von Vers.-Nr. 25 bzw. 28 eingesetzt wird.

Im Zwischenprodukt V der 1-Naphtylamin-3-sulfosäure ist die sterische Hinderung der o-Stellung infolge der durch die Doppelbindung erzwungenen Lage der NH₂-Gruppe in der Naphtalinringebene, wie sich leicht am Kalottenmodell zeigen lässt, sicher grösser als im analogen Zwischenprodukt der 1-Naphtol-3-sulfosäure (III).

²⁴⁾ C. K. Ingold²²⁾, S. 562 ff.

²⁵⁾ Dabei entsteht in beiden Fällen nur das o-Isomere.

Das heisst, dass die Basenkatalyse der o-Kupplung bei der 1-Naphtylamin-3-sulfosäure auf Grund sterischer Überlegungen grösser sein sollte als bei der 1-Naphtol-3-sulfosäure. Nun induziert aber die positive Ladung auf dem Stickstoff ein sehr viel stärkeres elektrisches Feld als dies bei der Carbonylgruppe im Naphtol-Zwischenprodukt der Fall ist. Der $-I$ -Effekt (und damit k_2 für die o-Kupplung) ist also beim Amin sehr viel grösser als beim Naphtol; er überwiegt den sterischen Faktor (der in k_{-1} eingeht) und bewirkt, dass, wie das Experiment zeigt, die Basenkatalyse der o-Kupplung bei der 1-Naphtylamin-3-sulfosäure etwas kleiner wird als bei der 1-Naphtol-3-sulfosäure.



Die Schlüsse, die wir aus dem Zusammenspiel dieser beiden Effekte – des sterischen und des induktiven – auf die Zwischenprodukte der 1-Naphtol-3-sulfosäure-Kupplung in o- und p-Stellung einerseits bzw. auf den Vergleich des o-Kupplungszwischenproduktes von Naphtol- und Naphtylaminderivat andererseits ziehen, sind in der Tab. 5 schematisch zusammengestellt. Man erkennt, dass sie mit den experimentellen Resultaten, d. h. mit den aus den Geschwindigkeitskonstanten der Acetatkatalyse der 1-Naphtol-3-sulfosäure-Substitution (Tab. 2) bzw. der Phosphatkatalyse der isosteren Naphtol- und Naphtylamin-Kupplungen (Tab. 4) berechneten Quotienten k_2/k_{-1} übereinstimmen.

Wenn wir, wie das in Fig. 3 geschehen ist, die Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten k_o und k_p der 1-Naphtol-3-sulfosäure-Kupplung als Funktion der Basenkonzentration auftragen, so ergibt sich durch Extrapolation, dass beide Konstanten bei einer Konzentration der betreffenden Base von Null nicht auch auf Null absinken, son-

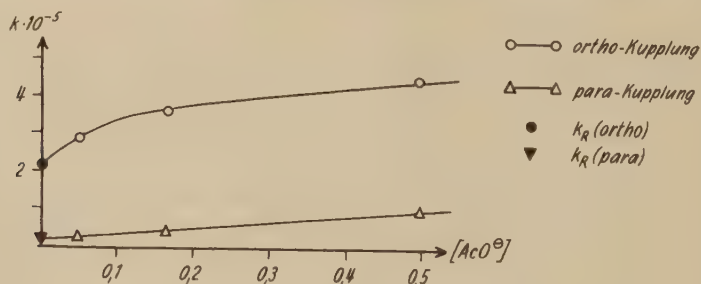


Fig. 3.

Katalyse der o- und p-Kupplung durch Acetat-Ionen.

dern einen endlichen Wert besitzen. Es müssen also, neben dem rein durch unsern Basenzusatz bedingten, noch andere katalytische Einflüsse wirksam sein. Diese Situation wird für o- und p-Kupplung durch eine Gleichung vom Typ (8) erfasst:

$$k = k_R + k_B, \quad (8)^{26)}$$

worin

k = Gesamtreaktionsgeschwindigkeitskonstante,

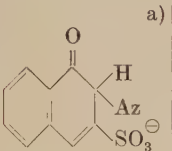
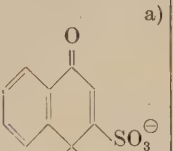
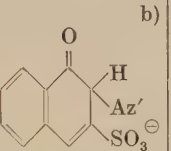
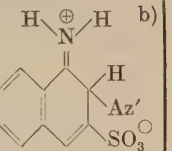
k_B = Anteil, der von der Beeinflussung der Reaktionsgeschwindigkeit durch Basenzusatz zum Reaktionsmedium herrührt,

k_R = Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit, der durch Variationen in der Pufferkonzentration und -art nicht erfasst wird (Reaktionsmedium und andere mögliche Mechanismen).

k_R setzt sich dabei zusammen aus $k_R = k_{H_2O} + k_x$ (9). In dieser Gleichung erfasst k_{H_2O} den (konstanten) katalytischen Einfluss der Base Wasser. In k_x gehen andere mögliche katalytische Einflüsse ein. Denkbar ist hier zum Beispiel eine Katalyse durch die Kupplungskomponente, die basischen Charakter hat. Darüber wird in einer spätern Arbeit berichtet.

Tabelle 5.

Vergleich des Einflusses von sterischer Hinderung und induktivem Effekt auf die Basenkatalyse von o- bzw. p-Naphtol-Kupplung und von o-Naphtol- bzw. o-Naphtylamin-Kupplung.

Substitutions- zwischen- produkt:				
Sterische Hinderung der Reaktionsstelle k_{-1}	klein klein	gross gross	klein klein	gross gross
— I-Effekt k_2	gross gross	klein klein	gross gross	sehr gross sehr gross
k_2/k_{-1} erwartet gefunden	gross 6,18	klein 0,30	gross 43	sehr gross 1100
Basenkatalyse	schwach	stark	schwach	sehr schwach
$\text{a) Az} = \text{—N=N—} \langle \text{O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4 \rangle \quad \text{b) Az}' = \text{—N=N—} \langle \text{C}_6\text{H}_4\text{—Cl} \rangle$				

Vor allem ist aber nicht einzusehen, warum $k_R(\text{ortho})$ einen wesentlich grössern Wert hat als $k_R(\text{para})$. Es ist an sich unverständlich, warum die Wassermolekel in o-Stellung eine soviel wirksamere Base ist als in p-Stellung. Es scheint uns, dass die Erklärung für die

²⁶⁾ Die Indices für o- und p-Reaktion sind einfachheitshalber weggelassen worden.

stärkere Wirkung des Wassers in der o-Stellung in einem sogenannten Vielzentren-, „push-pull“- oder „concerted“-Mechanismus²⁷⁾ liegen kann:

Der Sauerstoff der Carbonylgruppe des Zwischenproduktes ist durch Wassermolekeln solvatisiert. Eine solche Wassermolekel vermag den Zwischenraum zwischen dem Sauerstoff und dem abzulösenden Proton am o-Kohlenstoffatom gerade zu überbrücken. Dadurch wird diese Protolyse erleichtert (Erhöhung von k_2). Das vom Aromaten stammende Proton, welches sich an der solvatisierten Wassermolekel anlagert, bewirkt aber nicht die Loslösung eines Hydroxonium-Ions; es gibt vielmehr dasjenige Proton, welches die Brücke zum Carbonyl-(Phenolat-)-Sauerstoffatom bildet, an diesen ab: Man erhält unter Abspaltung einer Wassermolekel direkt das Endprodukt der Substitution. Dieser ganze Prozess dürfte nicht in Stufen (d. h. über metastabile Zwischenprodukte), sondern als Simultanvorgang mit einer Wassermolekel als bifunktionellem Säure- und Basenkatalysator²⁸⁾ erfolgen.

Der Vielzentrenmechanismus der o-Kupplung ist neben dem klassischen Reaktionswege im Schema (10) zusammengefasst. B bezeichnet dabei eine Basenpartikel des Puffersystems, H_2O solv. eine über eine Wasserstoffbrücke an den Phenolatsauerstoff gebundene Wassermolekel, die über den Vielzentrenmechanismus reagiert. H_2O fr. hingegen stellt eine „freie“ Wassermolekel des Lösungsmittels dar, die nicht als bifunktionseller Katalysator, sondern als Base (mechanistisch gleich wie B) wirkt. Die Konstanten k_{2B} , k_{2H_2O} und k_{2x} sind diejenigen Geschwindigkeitskonstanten der Protolysenstufe, welche den (Gesamt)-Konstanten der Gleichungen (8) und (9) entsprechen.

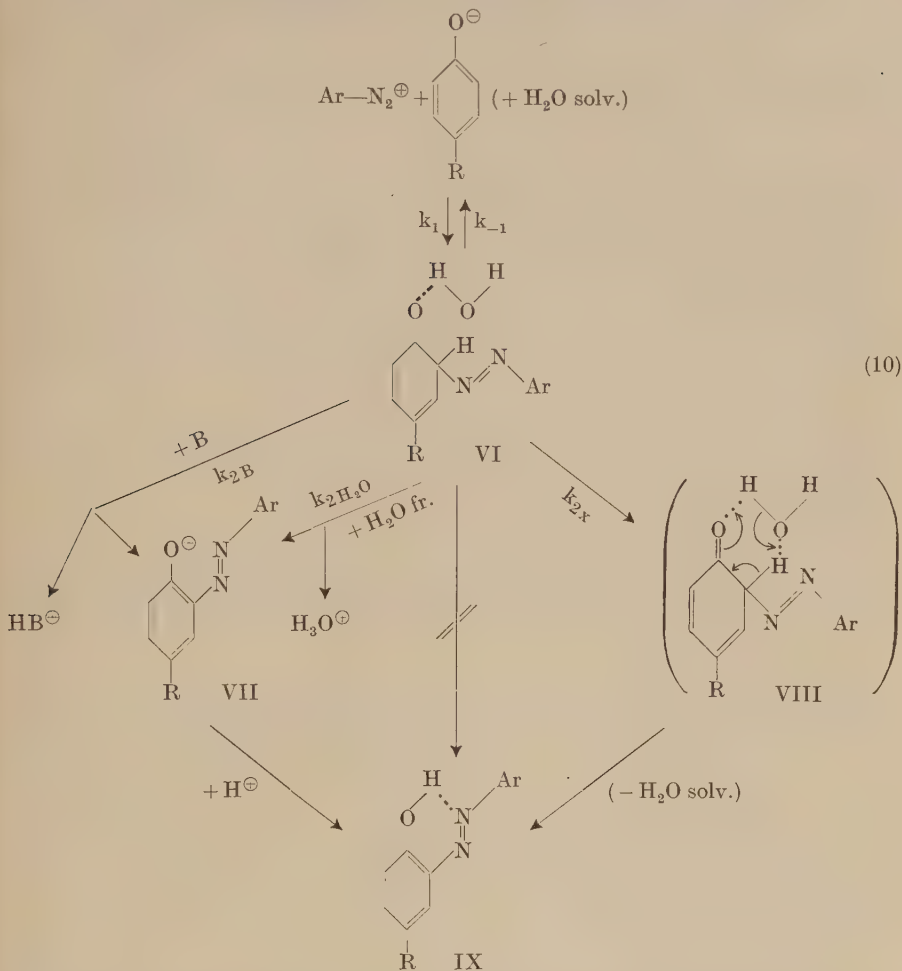
VI ist, wie bereits früher gezeigt⁷⁾, ein metastabiles Zwischenprodukt, ebenso wahrscheinlich VII. VIII dagegen dürfte einen Übergangszustand (transition state), d. h. ein Energiemaximum darstellen.

Wenn wir uns so ausdrücken dürfen, kann man sagen, dass sich beim in o-Stellung wirksamen Vielzentrenmechanismus die Wassermolekel zum vorneherein an der richtigen Stelle befindet. Damit dieser Mechanismus auch von der p-Stellung aus spielen könnte, wäre eine lange Kette von Wassermolekeln erforderlich, was bedeutend weniger wahrscheinlich ist; deshalb bleibt die Ablösung des Protons aus der p-Stellung des Zwischenprodukts weitgehend von der Anwesenheit von Basen im wässrigen Lösungsmittel abhängig.

²⁷⁾ C. G. Swain, J. Amer. chem. Soc. **72**, 4578 (1950); **74**, 2534, 2538, 4108 (1952) u. a. Für die Bezeichnung „concerted“ verwenden wir, gemäss einem Vorschlag von R. Huisgen (Privatmitteilung), im Deutschen den Ausdruck „Vielzentren-Mechanismus“.

²⁸⁾ Über den Ausdruck bifunktionseller Katalysator vgl. P. D. Bartlett in A. R. Todd, Perspectives in Organic Chemistry, London 1956, S. 32.

Klassischer und Vielzentren-Mechanismus
der Azokupplung in o-Stellung des Phenolat-Ions.



Aus dieser Überlegung ergibt sich, dass sich dieser mechanistische Unterschied von o- und p-Kupplung durch eine starke Aktivierungsentropie-Differenz ($\Delta\Delta S^{\ddagger}$) kennzeichnen sollte.

Dies ist tatsächlich der Fall. Aus den o/p-Verhältnissen bei 10°, 20° und 30° (Tab. 1) lässt sich in einfacher Weise (vgl. exper. Teil) die Aktivierungsentropie-Differenz ermitteln:

$$\Delta\Delta S^{\ddagger} = \Delta S_{\text{o}}^{\ddagger} - \Delta S_{\text{p}}^{\ddagger} = 28 (\pm 8) \text{ kcal/Grad} \cdot \text{Mol.}$$

Dieser Unterschied in den Aktivierungsentropien ist enorm: Die Wahrscheinlichkeit der o-Reaktion ist sehr viel grösser als die der p-Kupplung, was unserer mechanistischen Deutung entspricht.

$\Delta AS^\ddagger$ enthält allerdings nicht nur die Entropieglieder der o- bzw. p-Protolyse (k_2), sondern auch diejenigen der beiden Hin- und Rückreaktionen der 1. Stufe der Substitution (k_1 bzw. k_{-1}). Es wäre also nicht richtig zu behaupten, dass die Protonübertragung der o-Kupplung [$k_2(\text{ortho})$] eine um 28 kcal/Grad·Mol höhere Aktivierungsentropie als die p-Reaktion [$k_2(\text{para})$] besitze. Der ermittelte Wert für $\Delta AS^\ddagger$ ist so viel grösser als dies bei andern elektrophilen aromatischen Substitutionen der Fall ist²⁹⁾, dass man annehmen darf, dass k_1 und k_{-1} $\Delta AS^\ddagger$ gleichsinnig wie k_2 beeinflussen.

Beim Übergang des solvatisierten Zwischenproduktes VI in den Übergangszustand VIII erfolgt nur ein kleiner Verlust an Freiheitsgraden. Er ist vergleichbar mit der Acetolyse unter Nachbargruppenbeteiligung, für die *Winstein*³⁰⁾ ebenfalls einen cyclischen Mechanismus, bei dem sich alle Reaktionsteilnehmer zum vorneherein ungefähr an der gleichen Stelle wie im Übergangszustand befinden, postuliert hat. Bei derartigen Acetolysen sind kleine negative Entropiewerte (bis zu -5 kcal/Grad·Mol.) gefunden worden. Anders ist es dagegen bei Umlagerungen vom *Claisen*- und vom *Cope*-Typ³¹⁾ ($\Delta S^\ddagger = -8$ bis -14 kcal/Grad·Mol.), bei denen die Atome im Ausgangszustand noch nicht die für den cyclischen Übergangszustand nötige Lage einnehmen.

Da in wässrigem Medium Wassermolekeln recht stabil an Phenolat-Sauerstoffatome gebunden sein dürften, kann IV, d. h. der Komplex aus Kupplungszwischenprodukt + solvatisiertem Wasser, vielleicht sogar als diskrete Partikel angesprochen werden. Dann müsste man die katalytische Wirkung des Solvatwassers nach *Bender*³²⁾ als intramolekulare Katalyse bezeichnen.

Zu diskutieren ist noch die Möglichkeit, welche *Pütter*¹³⁾ vorgeschlagen hat: Direkte Protonübertragung vom o-Kohlenstoffatom an den Phenolat-Sauerstoff. Wir erachten diesen Mechanismus deshalb als ausgeschlossen, weil die Distanz zwischen den Zentren dieser beiden Atome (bei Annahme der üblichen C—O-, C—C- und C—H-Abstände mit tetraedrischem sp^3 -Kohlenstoff in o-Stellung) $2,7 \text{ \AA} \pm 0,2 \text{ \AA}$ beträgt (vgl. exper. Teil). Diese Strecke dürfte wesentlich grösser sein als irgendein Atomabstand, der zu einer Protonübertragung führen kann.

Wir möchten betonen, dass unseres Erachtens aus den vorliegenden experimentellen Grundlagen mit Sicherheit nur geschlossen werden kann, dass neben der allgemeinen Basenkatalyse der Proton-

²⁹⁾ Meist $\Delta AS^\ddagger \cong 0$, gelegentlich bis zu 3 kcal/Grad·Mol; vgl. *L. P. Hammett*, *Physical Organic Chemistry*, New York 1940, Tab. II, S. 126.

³⁰⁾ *S. Winstein, E. Grunwald & L. Ingraham*, *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 821 (1948).

³¹⁾ Vgl. z. B. *E. G. Forster, A. C. Cope & F. Daniels*, *J. Amer. chem. Soc.* **69**, 1893 (1947); *G. W. Murphy et al.*, *ibid.* **72**, 3155 (1950); **74**, 1039, 1041 (1952); *F. Kalberer & H. Schmid*, *Helv.* **40**, 13 (1957).

³²⁾ Vgl. *M. L. Bender*, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 1259 (1957), und demnächst erscheinende Arbeiten von *Bender* (vgl. ³³⁾), sowie *E. R. Garrett*, *ibid.* **79**, 3401 (1957).

³³⁾ Vgl. Abstracts des Symposiums über Lösungsmittelleffekte und Reaktionsmechanismen der Chemical Society, London, 8.—9. Juli 1957.

ablösung (z. B. durch Pyridin, Acetat- und Phosphat-Ionen) ein Teil der Reaktion andersartig abläuft. Da kaum begründet werden könnte, warum freie Wassermolekeln des Lösungsmittels in der o-Stellung eine sehr viel stärkere Wirkung als in p-Stellung von Naphtholat-Sauerstoffatomen oder neben einer Aminogruppe haben, ist die Erklärung mit einem Vielzentrenprozess wahrscheinlich, jedoch nicht streng bewiesen.

Wir werden später kinetische Messungen von Azokupplungen in gemischten Lösungsmitteln als weiteren Anhaltspunkt für den postulierten Mechanismus veröffentlichen³³⁾ und dabei auch die Parallelität diskutieren, die zwischen der Protolysen-Stufe einer Phenol-Kupplung und Prototropien vom Typus der Keton-Enolisierung besteht.

Wir danken den Herren Prof. P. D. Bartlett (Cambridge, USA) und J. D. Roberts (Pasadena, USA) für anregende Diskussionen.

Experimenteller Teil.

1. Ausgangsmaterialien: o-Nitranilin und p-Chloranilin werden durch Umkristallisieren bzw. Destillation gereinigt und mit 0,2-n. NaNO_2 titriert.

1-Naphtol-3-sulfosäure und 1-Naphtylamin-3-sulfosäure standen als technische Produkte zur Verfügung. Sie wurden durch Kochen mit Aktivkohle und Umkristallisieren aus Wasser gereinigt. Die Isomerenfreiheit wurde papierchromatographisch geprüft und der Gehalt durch Titration mit 0,2-n. p-Nitrodiazobenzol-Lösung ermittelt.

Der Gehalt der Reaktionsgemische an Azofarbstoff wurde nach Knecht reduktometrisch durch Titration mit TiCl_3 -Lösung bestimmt.

2. Herstellung der 2(4)-o-Nitro-phenyl-azo-1-naphtol-3-sulfosäure-Farbstoffe zur Bestimmung des o/p-Isomerenverhältnisses. Alle Versuche wurden bezüglich Diazotierung, Kupplung, Temperaturkonstanz, Volumenverhältnissen und Aufarbeitung genau gleich durchgeführt. Wir geben im folgenden die Vorschrift für ein typisches Beispiel:

a) Diazotierung: nach der Vorschrift von Fierz-David & Blangey³⁴⁾.

b) Kupplung. Die Diazoniumsalz-Lösung wurde in eine auf Auslauf geeichte Bürette gefüllt und mit dest. Wasser auf 25 ml gestellt, wobei auf eine homogene Durchmischung von Wasser und Diazolösung geachtet wurde.

In einer zweiten gleichen Bürette war 2-n. NaOH-Lösung mit CO_2 -freiem dest. Wasser ebenfalls auf 25 ml aufgefüllt worden; die Menge der Natronlauge entsprach der bei der Kupplung entstehenden Menge Säure; die dafür notwendigen Äquivalente NaOH wurden, unter Berücksichtigung des bei der Kupplung wieder frei werdenden Äquivalents Säure, durch Titration der verwendeten HCl gegen Phenolphthalein ermittelt.

Die Kupplungskomponente (30-proz. Überschuss), die in 1000 ml Puffer gelöst war, befand sich in einem 1,5 l Becherglas; der pH-Wert dieser Mischung war unmittelbar vor Kupplungsbeginn bestimmt worden. Sie wurde mechanisch gerührt und ihre Temperatur mit Hilfe eines Wasserbades konstant gehalten.

Die Zugabe der Diazolösung erfolgte so langsam, dass die Temperatur des Reaktionsgemisches innerhalb $\pm 0,1^\circ$ konstant blieb (Kontrolle mit geeichtem $1/10^\circ$ Thermometer). Simultan mit der Diazolösung wurde mit genau der gleichen Geschwindigkeit die NaOH-Lösung zugetropft, so dass also die Volumenabnahme in beiden Büretten gleich war. So wurde erreicht, dass nie ein Säureüberschuss in der Kupplungslösung vorhanden war.

³⁴⁾ H. E. Fierz-David & L. Blangey, Grundlegende Operationen der Farbenchemie, 8. Aufl., Wien 1952, S. 242ff.

Nach beendeter Zugabe der beiden Lösungen (was bei allen Versuchen innerhalb von 12 ± 1 Min. der Fall war) war die Kupplung mit Ausnahme von Versuch Nr. 1 (vgl. Tab. 7) beendet (negative Reaktion mit R-Salz auf Diazoüberschuss; positive Reaktion mit Diazolösung auf Naphtolüberschuss). Die Reaktionslösung wurde dann noch 30 Min. lang gerührt, anschliessend auf ihren pH-Wert kontrolliert und schliesslich aufgearbeitet.

Bei Versuch Nr. 1 (Oxalat-Puffer) war die Kupplung 45 Min. nach beendeter Zugabe der Diazolösung fertig; nach weiteren 30 Min. wurde wie sonst aufgearbeitet.

c) *Aufarbeitung*. Sofern die Kupplung unter pH 4,6 oder über pH 8,0 erfolgte, wurde das Reaktionsgemisch zuerst neutralisiert, um beim späteren Erwärmen eine Zersetzung des gebildeten Farbstoffs³⁵⁾ zu vermeiden.

Dann wurde die Kupplungslösung heiss ($70-75^\circ$) mit 330 g NaCl versetzt, nach dessen Auflösung innerhalb $\frac{1}{2}$ Std. auf $15-20^\circ$ abgekühlt, bis zur deutlich kongosauren Reaktion mit konz. HCl versetzt und der flockig ausgefallene Niederschlag durch Abnutschen (Hartfilter) abgetrennt. Im blass orange gefärbten Filtrat bestimmten wir kolorimetrisch den noch gelösten Farbstoffanteil in einem aliquoten Teil, den wir mit NaOH neutralisierten und auf 100 ml stellten. Als Eichfarbstoff verwendeten wir das reine p-Isomere, da der p-Farbstoff leichter wasserlöslich ist als der o-Farbstoff.

Die Berechnung ergibt, dass bei den verschiedenen Versuchen maximal $2 \cdot 10^{-5}$ Mol/l Farbstoff im Filtrat war, was bei einem Ansatz von 1/100 Mol einen Verlust von 0,2% bedeutet. Der so entstehende Fehler ist also zu vernachlässigen.

Der abgesaugte Niederschlag wurde im Trockenschrank bei $70-75^\circ$ getrocknet, pulverisiert, reduktometrisch analysiert (Ti-Titer) und wie früher¹⁴⁾ beschrieben, auf seine Zusammensetzung quantitativ papierchromatographisch untersucht.

3. Pufferlösungen. Wir geben im folgenden in Form einer Tab. eine Zusammenstellung (Tab. 6) der für die Kupplungsversuche von diazotiertem o-Nitranilin mit 1-Naphtol-3-sulfosäure verwendeten Puffersysteme. Die angegebenen Substanzmengen³⁶⁾ wurden zusammen mit der Kupplungskomponente (immer in 30-proz. Überschuss) in gewöhnlichem dest. Wasser gelöst und auf 1000 ml aufgefüllt. In der Zusammenstellung ist die 1-Naphtol-3-sulfosäure weggelassen.

Sämtliche Puffer haben eine Ionenstärke $I = 0,50$. Dort, wo sich diese Ionenstärke nicht aus den Pufferbestandteilen selbst ergab, wurde sie mit entsprechenden Mengen KCl ergänzt.

4. pH-Messungen. Die pH-Bestimmungen erfolgten potentiometrisch mit einem *Polymetron*-pH-Meter, Typ 42. Bis zu pH-Werten von 9 verwendeten wir eine Einstab-Glaselektroden-Messkette (*Ingold* Typ 402/S), bei höheren pH-Werten eine Alkali-Glaselektrode (*Beckman* Typ E) als Messelektrode und eine Kalomelektrode als Bezugselektrode. Die Streuung der Messungen betrug bis pH $10 \pm 0,01$ pH-Einheiten, bei höherem pH maximal $\pm 0,03$.

Da die meisten Messungen bei 20° , d. h. bei Zimmertemperatur, durchgeführt wurden, darf der Fehler der Einstabmesskette infolge der Temperaturdifferenz zwischen in die Lösung tauchender Glaselektrode und Bezugselektrode vernachlässigt werden.

Als Eichpuffer verwendeten wir bei pH 2 ± 1 : *Beckman*-Eichpuffer pH 2; pH 4 ± 1 : *Ingold*-Eichpuffer pH 4; pH 5 ± 1 : *Metrohm*-Eichpuffer pH 5; pH 7 ± 1 : *Beckman*-Eichpuffer pH 7; pH 9 ± 1 : *Metrohm*-Eichpuffer pH 9; pH 10 und höher: *Beckman*-Eichpuffer pH 10.

5. Resultate. Die arabischen Versuchsnummern der Tab. 7 (unten) entsprechen den römischen Bezeichnungen der verwendeten Puffer (vgl. Tab. 6). In der Fig. 1 (S. 1959) sind die Resultate der Tab. 7 graphisch dargestellt.

6. Isomerisierungsversuche mit 2(4)-o-Nitrophenylazo-1-naphtol-3-sulfosäure-Farbstoffen. a) *Einfluss einer sauren Behandlung* (pH 1,94). Die Farbstoffe, in möglichst wenig Puffer (0,1-m. NaOH/0,14-m. $(\text{COOH})_2$; pH(20°) = 1,94) gelöst,

³⁵⁾ Wegen Zersetzungs Vorgängen bei p-Hydroxy-azo-Farbstoffen vgl. H. E. Fierz-David, L. Blangey & H. Streiff, *Helv.* **29**, 1718 (1946).

³⁶⁾ Es wurden reinste Chemikalien verwendet.

Tabelle 6.
Pufferlösungen ($I = 0,50$)^{a)}.

Nr.	Zusammensetzung pro 1000 ml	pH ^{b)}	Nr.	Zusammensetzung pro 1000 ml	pH ^{b)}
I	0,14 M Oxalsäure 0,12 M NaOH 0,38 M KCl	2,00	XI	0,05 M NaH ₂ PO ₄ 0,15 M Na ₂ HPO ₄	7,01
II	0,05 M Essigsäure 0,05 M Natriumacetat 0,45 M KCl	4,59	XII	0,1 M HCl 0,2 M Triäthanolamin 0,4 M KCl	8,10
III	1/6 M Essigsäure 1/6 M Natriumacetat 1/3 M KCl	4,61	XIII	0,1 M HCl 0,2 M Triäthanolamin 0,2 M α -Naphthalinsulfosäure (als Na-Salz) 0,2 M KCl	8,11
IV	0,5 M Essigsäure 0,5 M Natriumacetat	4,64	XIV	0,01 M HCl 0,02 M Triäthanolamin 0,49 M KCl 0,2 M Pyridin	8,16
V	0,01 M HCl 0,02 M Pyridin 0,49 M KCl	5,49	XV	0,01 M HCl 0,02 M Triäthanolamin 0,49 M KCl 0,2 M 2,6-Lutidin	8,14
VI	0,1 M HCl 0,2 M Pyridin 0,4 M KCl	5,46	XVI	0,125 M NaHCO ₃ 0,125 M Na ₂ CO ₃	9,72
VII	0,05 M Essigsäure 0,5 M Natriumacetat	5,60	XVII	0,10 M Na ₂ HPO ₄ 0,05 M NaOH 0,05 M KCl	11,66
VIII ^{c)}	0,05 M HCl 0,15 M Dinatriummaleinat 0,1 M KCl	6,00	XVIII ^{d)}	0,0402 M NaOH 0,4598 M KCl	12,46
IX	0,2 M NaH ₂ PO ₄ 0,1 M Na ₂ HPO ₄	6,12			
X	0,1 M HCl 0,2 M 2,6-Lutidin 0,4 M KCl	6,85			

^{a)} Die ebenfalls in diesen Mischungen gelöste 1-Naphtol-3-sulfosäure veränderte natürlich die Ionenstärke ($I = 0,5$) etwas; diese Änderung ist aber konstant (und zudem sehr klein), so dass sie nicht berücksichtigt zu werden braucht. Analoges gilt für die Volumenzunahme durch Zugabe der Diazolösung; auch die davon herrührende Änderung der Ionenstärke ist in allen Versuchen konstant und hebt sich daher heraus.

^{b)} Die pH-Werte gelten für die Puffer inklusive die 1-Naphtol-3-sulfosäure. Sie wurden vor und nach der Kupplung bei $20,0^\circ \pm 0,5^\circ$ bestimmt. Ihre Konstanz lag bei den hohen Pufferkapazitäten innerhalb der Meßstreuung ($\pm 0,01$ pH-Einheiten), betrug bei kleineren Pufferkapazitäten (Nr. VI, X, XII, XVIII) $\pm 0,02$, während bei den sehr kleinen Kapazitäten der Puffer V, XIV und XV die Divergenz maximal $\pm 0,06$ pH-Einheiten ausmachte.

^{c)} J. W. Temple, J. Amer. chem. Soc. **51**, 1754 (1929).

^{d)} Die Zusammensetzung dieses Puffers wurde für ein pH von 12,5 mittels der Tabellenwerte in H. S. Harned & B. B. Owen, The Physical Chemistry of Electrolytic Solutions, 2. Aufl., New York 1950, S. 485, 578f. berechnet.

wurden 17 Tage verschlossen im Dunkeln stehengelassen. Dann wurde die Lösung mit NaCl gesättigt, im Eisbad gekühlt, mit wenig konz. HCl versetzt und durch ein Hartfilter abgesaugt. Der Niederschlag wurde wie S. 1972 beschrieben aufgearbeitet. Beim Vergleich der Einwäge mit der Ausbeute nach dem Versuch ergab sich, dass der Verlust bei der Aufarbeitung so klein war, dass er die Signifikanz der Verschiebung des o/p-Verhältnisses nicht beeinträchtigen konnte.

Tabelle 7.

Einfluss der Acidität und Pufferkonzentration auf das o/p-Verhältnis bei $20^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$.

Vers.-Nr.	pH	Puffer-Nr. (s. Tab. 6)	o/p
1	2,00	Oxalsäure/Oxalat I	15,4
2	4,59	Essigsäure/Acetat II	14,2
3	4,61	Essigsäure/Acetat III	9,65
4	4,64	Essigsäure/Acetat IV	4,35
5	5,49	HCl/Pyridin V	4,32
6	5,46	HCl/Pyridin VI	0,68
7	5,60	Essigsäure/Acetat VII	4,56
8	6,00	prim./sek. Maleinat VIII	14,6
9	6,12	prim./sek. Phosphat IX	13,9
10	6,85	HCl/2,6-Lutidin X	0,68
11	7,01	prim./sek. Phosphat XI	10,2
12	8,10	HCl/Triäthanolamin XII	1,52
13	8,11	Triäthanolamin + α -Naphtalinsulfosäure XIII	2,82
14	8,16	Triäthanolamin + Pyridin XIV	0,43
15	8,14	Triäthanolamin + 2,6-Lutidin XV	0,50
16	9,72	Hydrogencarbonat/Soda XVI	1,70
17	11,66	sek./tert. Phosphat XVII	1,02
18	12,46	NaOH XVIII	1,21

b) *Einfluss der Temperaturerhöhung.* Der Farbstoff wurde in möglichst wenig Puffer (0,002-m. NaH_2PO_4 /0,002-m. Na_2HPO_4 ; pH (20°) = 7,64) gelöst und die Lösung halbiert. Die eine Hälfte wurde 48 Std., die andere 7 Tage verschlossen bei 60° im Heizschrank stehengelassen. Die Aufarbeitung erfolgte wie unter a) und die Ausbeutevergleiche entsprechen den obigen Befunden.

c) *Resultate der Isomerisierungsversuche.*

Vers.-Nr.	o/p-Verhältnis vor dem Versuch	o/p-Verhältnis	
		nach Säurebehandlung ^{c)}	nach Temperaturerhöhung
21 ^{a)}	1,02	1,69	—
22 ^{b)}	3,20	5,10	—
23 ^{a)}	1,02	—	1,61 ^{d)}
24 ^{a)}	1,02	—	1,72 ^{e)}
^{a)} Farbstoff des Versuchs Nr. 17, Tab. 7. ^{b)} Farbstoff des Versuchs Nr. 19, Tab. 1. ^{c)} 17 Tage bei Zimmertemp. in Oxalatpuffer bei pH = 1,94. ^{d)} 48 Std. bei 60° in Phosphatpuffer bei pH (20°) = 7,64. ^{e)} 7 Tage bei 60° in Phosphatpuffer bei pH (20°) = 7,64.			

7. Kinetik. a) *Aciditätskonstante der Hydroxylgruppe von 1-Naphtol-3-sulfosäure*. In üblicher Weise bei den Ionenstärken $I = 0,25$ und $I = 0,50$ bei 10^0 und 20^0 bestimmt³⁷⁾.

$$I = 0,25: pK_{10^0} = 8,51, pK_{20^0} = 8,48$$

$$I = 0,50: pK_{10^0} = 8,48, pK_{20^0} = 8,42.$$

b) *Reaktionslösungen*. Für die Kupplung von o-Nitrodiazobenzol mit 1-Naphtol-3-sulfosäure bei 20^0 und Ionenstärke $I = 0,50$ wurden folgende Lösungen der Kupplungskomponente in Puffern der Tab. 6 verwendet:

Puffer	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Molarität der 1-Naphtol-3-sulfosäure	10^{-3}	$5 \cdot 10^{-5}$	$5 \cdot 10^{-5}$	$5 \cdot 10^{-5}$	10^{-5}	10^{-5}	10^{-5}	10^{-5}

Für die Kupplungen von p-Chlordiazobenzol mit 1-Naphtylamin- bzw. 1-Naphtol-3-sulfosäure dienten folgende Pufferlösungen der konstanten Ionenstärke $I = 0,25$.

Vers.-Nr.	Kupplungskomponente	NaH ₂ PO ₄ Mol/Liter	Na ₂ HPO ₄ Mol/Liter	KCl Mol/Liter	pH 10 ⁰
25	10^{-5} -m. 1-Naphtol-3-sulfosäure (Na-Salz)	0,005	0,0015	0,2405	6,06
26		0,020	0,0060	0,2120	6,07
27		0,050	0,0150	0,1550	6,08
28	10^{-3} -m. 1-Naphtylamin-3-sulfosäure (Na-Salz)	0,005	0,0015	0,2400	5,92
29		0,020	0,0060	0,2115	5,91
30		0,050	0,0150	0,1545	5,97

c) *Kinetische Messungen*³⁸⁾. 5 ml 10^{-3} -n. Diazolösung werden mit 495 ml der oben beschriebenen Lösungen der Kupplungskomponenten in einem Thermostaten bei $20^0 \pm 0,1^0$ (o-Nitrodiazobenzolkupplungen) bzw. $10 \pm 0,1^0$ (p-Chlordiazobenzolkupplungen) zur Reaktion gebracht.

Die kolorimetrische Auswertung erfolgte mit Hilfe von Eichkurven, die bei den beiden p-Chlorphenylazokupplungen mit in üblicher Weise in präparativem Masstab hergestellten Farbstoffen aufgenommen wurden. Wegen des wechselnden o/p-Verhältnisses der o-Nitrophenylazoverbindungen dienten für die Eichkurven jener kinetischen Messungen die jeweiligen präparativen Ansätze mit den betreffenden Puffern gemäss Tab. 7.

8. Berechnung der Aktivierungsentropiedifferenz³⁹⁾. Nach der Theorie der absoluten Reaktionsgeschwindigkeiten (transition-state-Theorie)⁴⁰⁾ besteht folgende Beziehung zwischen der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten (k) einerseits und der Aktivierungswärme ($\Delta H^\ddagger$) und -entropie ($\Delta S^\ddagger$) des geschwindigkeitsbestimmenden Gleichgewichtes zwischen Ausgangsstoffen und Übergangszustand andererseits:

$$k = \frac{kT}{h} e^{\Delta S^\ddagger/R} \cdot e^{-\Delta H^\ddagger/RT} \quad (11)$$

(k und h = Boltzmann'sche bzw. Planck'sche Konstante)

³⁷⁾ Vgl. z. B. Hch. Zollinger, Helv. **39**, 1607 (1956).

³⁸⁾ Vgl. C. Wittwer & Hch. Zollinger, Helv. **35**, 1209 (1952), und spätere Mitteilungen dieser Reihe.

³⁹⁾ Wir verdanken Herrn PD. Dr. Labhart, Basel, die Anregung zu dieser Auswertung.

⁴⁰⁾ S. Glasstone, K. J. Laidler & H. Eyring, The Theory of Rate Processes, New York 1941.

Mit Hilfe trigonometrischer Lehrsätze, nämlich des Cosinussatzes für ein rechtwinkliges sphärisches Dreieck (14) und des *Pythagoras*-Satzes im Raum (15) erhält man (16):

$$\begin{aligned} C_2F &= c \cos \frac{\beta}{2}; \quad FH = c \sin \frac{\beta}{2} \\ \cos \beta' &= \cos \beta / \cos \frac{\beta}{2} \end{aligned} \quad (14)$$

$$\begin{aligned} C_2B &= C_2F \cos (180^\circ - \beta') = -C_2F \cos \beta' = -c \cos \frac{\beta}{2} \cos \beta / \cos \frac{\beta}{2} = -c \cos \beta \\ C_1A &= a \cos (180^\circ - \alpha) = -a \cos \alpha \\ FB &= C_2F \sin (180^\circ - \beta') = C_2F \sin \beta' = c \cdot \cos \frac{\beta}{2} \sin \beta' \\ AO &= a \cdot \sin (180^\circ - \alpha) = a \sin \alpha \end{aligned}$$

$$d = OH = \sqrt{(C_1A + C_1C_2 + C_2B)^2 + (FB - AO)^2 + FH^2} \quad (15)$$

$$d = \sqrt{(-a \cdot \cos \alpha + b - c \cos \beta)^2 + \left(c \cdot \cos \frac{\beta}{2} \cdot \sin \beta' \cdot a \cdot \sin \alpha\right)^2 + \left(c \cdot \sin \frac{\beta}{2}\right)^2} \quad (16)$$

$$d = 2,65 \text{ \AA}$$

Im Vergleich dazu betragen z. B. die Distanzen in den Wasserstoffbrücken des Eises: $O_1-H = 0,96 \text{ \AA}$ und $O_2-H = 1,8 \text{ \AA}^{46}$). Der hier berechnete O—H-Abstand beträgt also ungefähr das 1½-fache der Distanz, auf die eine Wechselwirkung zwischen Sauerstoff und Wasserstoff in einer H-Brücke möglich ist ($1,8 \text{ \AA}$). Ungünstig würde sich für einen direkten Übergang des H-Atoms an den Sauerstoff auch der spitze Winkel zwischen C_1-O -Bindung und der Verbindungsgeraden O—H auswirken.

SUMMARY.

1. The azo coupling reaction of o-nitrodiazobenzene with 1-naphthol-3-sulphonic acid yields a mixture of 2- and 4-azo derivatives. The o/p-ratio can be varied within wide limits by two parameters, namely, temperature and buffer composition of the reaction medium.

2. Both reactions are subject to general base catalysis. These investigations show that to the four factors influencing orientation in electrophilic aromatic substitution (proposed by *Nelson & H. C. Brown*) general base catalysis has to be added as a fifth factor.

3. In 1-naphthol-3-sulphonic acid the reaction in 4-position is catalyzed more effectively by bases than the ortho-reaction. This can be explained by inductive and steric effects in the intermediate of the substitution. The same explanation holds for the comparison of the ortho-reaction of 1-naphthol-3-sulphonic acid and 1-naphthylamine-3-sulphonic acid.

4. Water (as a base) is more effective in the ortho-reaction of 1-naphthol-3-sulphonic acid than in its para-reaction. It is concluded that the cause is a concerted mechanism of proton transfer from carbon atom 2 *via* one molecule of water to the phenolic oxygen.

⁴⁶) *M. M. Davies & G. B. B. M. Sutherland*, J. chem. Physics **6**, 755 (1938); *C. A. Coulson*, Valence, Oxford 1952, S. 288—307.

5. The difference in activation entropy between the ortho- and the para-reaction is extremely large ($\Delta S_o^\ddagger - \Delta S_p^\ddagger = 28$ kcal/degree. mole). It is probable that this difference is in part a consequence of the different mechanism of proton loss in ortho- and para-coupling (concerted and classical mechanism respectively).

Lebenslauf.

Am 2. April 1930 wurde ich, *Otto Andreas Stamm*, Bürger von Schleithelm (Schaffhausen), in Liestal als Sohn des Otto Stamm (alt-Kantonsgeometer) und der Maria, geb. Handschin, geboren. Nachdem ich dort 5 Primarklassen besucht hatte, trat ich in das Realgymnasium in Basel ein, das ich im Jahre 1949 mit dem Reifezeugnis Typ B verliess. Anschliessend immatrikulierte ich mich an der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel, um mich dem Studium der Chemie zu widmen. Ich besuchte, von häufigen Militärdienstleistungen unterbrochen, Vorlesungen und Praktika der Herren Proff. H. Erlenmeyer, T. Reichstein, R. Wizinger, C. A. Grob, M. Brenner und H. Dahn (Chemie), A. Portmann (Zoologie), M. Geiger-Huber (Botanik) und P. Huber (Physik). Ausserdem hörte ich Vorlesungen bei den Herren Proff. E. Schlittler, H. Mohler und H. Kuhn. Die Nebenfachexamina in physikalischer Chemie, Mineralogie und Hygiene-Bakteriologie legte ich bei den Herren Proff. W. Kuhn, M. Reinhard und J. Tomcsik ab. Im Sommersemester 1955 begann ich unter der Leitung von Herrn PD. Dr. Hch. Zollinger mit der vorliegenden Dissertation, deren praktischer Teil Ende 1956 abgeschlossen war.

